

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/565	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/33589 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. September 1997 (18.09.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00580 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. März 1997 (11.03.97) (30) Prioritätsdaten: 196 10 635.4 11. März 1996 (11.03.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHWALISZ, Kristof [DE/DE]; Lobbersteig 7a, D-13503 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: SEQUENTIAL OESTROGEN/PROGESTERONE ANTAGONIST COMBINATION FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY (54) Bezeichnung: SEQUENTIELLE ESTROGEN/PROGESTERONANTAGONIST-KOMBINATION FÜR DIE HORMONERSATZ-THERAPIE (57) Abstract The invention concerns a medicament containing a combination of individual metering units of an oestrogen and individual metering units of a competitive progesterone antagonist for the separate sequential administration thereof, the medicament being used for hormone replacement therapy. The invention further concerns a pack containing these medicaments. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung, welches für die Hormonersatz-Therapie verwendet werden kann, sowie eine diese Arzneimittel enthaltende Packung.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Amenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Sequentielle Estrogen/Progesteronantagonist-Kombination für die Hormonersatz-Therapie

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung, eine Packung für die Hormonersatz-Therapie, enthaltend einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung sowie die Verwendung des vorstehend genannten Arzneimittels für die Hormonersatz-Therapie.

Mit Eintritt der Menopause (Klimakterium) bei Frauen treten aufgrund der veränderten Hormonproduktion sogenannte klimakterische Beschwerden auf. Durch die verminderte Estrogenproduktion steigt gleichzeitig das Osteoporose-Risiko (Verminderung des Knochengewebes bei erhaltener Knochenstruktur durch gesteigerten Knochenabbau und/oder verminderten -anbau); ebenso wird bei postmenopausalen Frauen eine gegenüber prämenopausalen Frauen deutlich erhöhte Herzinfarktsrate sowie ein erhöhtes Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtet, was ebenfalls auf die verminderte Estrogenproduktion zurückgeführt wird.

Die Hormonsubstitutions-Therapie (hormon replacement therapy = HRT) mit Estrogenen oder mit einer Estrogen/Gestagen-Kombination ist bisher die gängige Methode, um die mit der Menopause verbundenen Symptome zu therapieren (Ernster VL et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17:201-223).

Das Estrogen übt eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System, auf die Knochen (Verminderung des Osteoporose-Risikos) und auf das zentrale Nervensystem (Vermeidung sogenannter "hot-flashes") aus. Andererseits führt die chronische Anwendung von Estrogenen in der Hormonersatz-Therapie zur Erhöhung des Risikos der Ausbildung eines Endometriumkarzinoms (Ernster VL et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17:201-223).

Durch die gleichzeitige Verwendung eines Gestagens zur Hormonsubstitutions-Therapie wird zwar der stimulierende Effekt des Estrogens auf das Endometrium unterbunden (Gibbs WE, 1986, Biochemical and histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women; Am. J. Obstet. Gynecol: 154:46-61) andererseits

können aber bei der kombinierten Therapie mit einem Estrogen und Gestagen die protektiven effekte der estrogenen Komponente hinsichtlich der Plasmalipide zumindest abgeschwächt werden (Lobo R. (1992): The role of progestins in hormone replacement therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166:1997-2004).

Außerdem können unter einer Estrogen/Gestagenbehandlung aufgrund der im Vergleich zu einem oralen Kontrazeptivum verringerten Hormondosierung unerwünschte Zwischenblutungen auftreten (Hillard TC et al. (1992): Continuous combined conjugated equine estrogen-progestagen therapy: Effects of medroxyprogesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis; Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 1-7).

Schließlich zeigen neuere Befunde, daß manche Gestagene das Risiko der Ausbildung einer Brustkrebserkrankung erhöhen können (Staffa JA et al. (1992): Progestins and breast cancer: an epidemiologic review; 57: 473-491); King RJB (1991): A discussion of the roles of estrogen and progestin in human mammary carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39: 8111-8118).

Zusammenfassend ergibt sich das Bild, daß die bekannte Estrogen-mono- sowie Estrogen/Gestagenkombinationstherapien keine befriedigenden Möglichkeiten zur Behandlung der mit der Menopause verbundenen Symptome darstellen.

Kürzlich ist auch die Verwendung "echter" Antiestrogene zur Herstellung von Arzneimitteln für die Hormonersatztherapie (HRT) vorgeschlagen worden (EP-A-0 178 862). Unter "echten" Antiestrogenen sind gemäß EP-A-0 178 862 beispielsweise Tamoxifen, Nafoxidin, MER-25 gemeint, also solche Antiestrogene, die rezeptorvermittelt wirken und die gleichzeitig noch eine estrogene (agonistische) Partialwirkung besitzen. Diese estrogen Partialwirkung tritt am Uterus und am Knochen auf.

Nachteilig bei einem derartigen, ein "echtes" Antiestrogen mit partialer estrogen Wirkung enthaltenden Arzneimittel ist, daß, bedingt durch die chronische estrogen Stimulation des Endometriums, wie bei der Anwendung von Estrogenen, ein erhöhtes Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms besteht (Fornander T et al. (1989): Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers: Lancet 21: 117-119).

Andererseits zeigen sich durch die estrogen Partialwirkung von Tamoxifen positive Effekte auf die Knochen; Tamoxifen scheint bei Frauen den Abbau der Knochenmasse teilweise zu verhindern (Love RR et al. (1992): Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer; N. Engl. J. Med. 26:852-856).

Außerdem haben Untersuchungen mit Tamoxifen gezeigt, daß dessen antiestrogene Komponente für die Wachstumshemmung beim Einsatz in der Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen verantwortlich ist (Buckley MMT et al. (1989); Tamoxifen: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use; drugs 37: 451-490).

Weiterhin sind Antiestrogene vom Raloxifen-Typ zur Hemmung des Knochen-Abbaus sowie zur Behandlung des peri-menopausalen Syndroms bekannt geworden (US Patent 5,393, 763 bzw. 5,391,557). Antiestrogene dieses Typs zeigen eine deutlich reduzierte agonistische (estrogene) Wirkung am Endometrium, bewirken aber eine deutliche estrogene Wirkung am Knochen. Da aber auch diese Substanzen nicht vollständig dissoziiert sind (d.h. sie haben immer noch eine estrogene Restwirkung am Endometrium), können auch sie zu einer Proliferation des Endometriums nach einer Langzeitbehandlung führen.

Demnach ist die erforderliche chronische Anwendung eines Antiestrogens mit agonistischer Partialwirkung in der Hormonsubstitutions-Therapie als bedenklich anzusehen, da eine Stimulation des Endometriums die Entstehung eines Endometriumkarzinoms begünstigen kann.

In der WO-EP94/03408 wird vorgeschlagen, diese dauerhafte Stimulation des Endometriums durch die gleichzeitige Verwendung einer Verbindung mit progesteronantagonistischer sowie einer Verbindung mit antiestrogener bei gleichzeitiger partialer agonistischer Wirkung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Hormonersatz-Therapie zu vermeiden. Bei einem solchen Arzneimittel inhibiert die Komponente mit progesteronantagonistischer Wirkung die durch die partiale estrogene Wirkung des Antiestrogens verursachten Veränderungen (Stimulation des Myo- und Endometriums) lediglich im Uterus, während jedoch die anderen, in der Hormonersatz-Therapie überaus erwünschten estrogenen Effekte, beispielsweise am Knochen und auf das kardiovaskuläre System, erhalten bleiben.

Die Verabreichung eines Estrogens, gegebenenfalls zusammen mit einem Gestagen, beide in sehr niedrigen Dosierungen, die alleine kein stabiles Blutungsverhalten gewährleisten, kombiniert mit einer periodischen, einmaligen Gabe eines Antiprogestins (Progesteronantagonisten) zur Kontrazeption und zur Hormonersatz-Therapie, ist in der WO-A 93/17686 beschrieben. Durch den Progesteronantagonisten kommt es zur Reduktion von Durchbruchblutungen.

Die gemeinsame, vorzugsweise gleichzeitige Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten mit einem Estrogen ohne Gestagen geht aus der WO-A 94/18983 hervor. Die Verwendung des Estrogens gemäß dieser Druckschrift geschieht vollkommen nach

konventionellen Gesichtspunkten der Estrogensersatz-Therapie. Der Progesteronantagonist wird in einer Menge verwendet, die die durch das Estrogen induzierte endometriale Proliferation hemmt.

In jedem Fall kann eine chronische (z.B. tägliche) Behandlung mit einem Progesteronantagonisten aufgrund der täglichen Belastung des Organismus zu Nebenwirkungen, beispielsweise in der Leber, führen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Arzneimittel auf der Basis eines Estrogens und Progesteronantagonisten für die Hormonersatz-Therapie zu schaffen, welches eine stärkere antiproliferative Wirkung am Endometrium als die gemäß WO-A 93/17686 und WO-A 94/18983 beschriebenen Arzneimittel besitzt.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst und zwar durch ein Arzneimittel enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung.

Dieses Arzneimittel kann für die Hormonersatz-Therapie verwendet werden. Neben dem Arzneimittel betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Packung, die dieses Arzneimittel enthält.

In dem erfindungsgemäßen Arzneimittel kommen die den Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheiten also erst im Anschluß an eine bestimmte Zeitspanne, während der ausschließlich estrogenhaltige Dosierungseinheiten verabreicht wurden, zur Anwendung. Über den Zeitraum der Verabreichung des Progesteronantagonisten wird kein Estrogen gegeben. Durch diese sequentielle Gabe des Progesteronantagonisten wird eine ansonsten durch das Estrogen induzierte Proliferation des Endometriums gehemmt und außerdem das Ausmaß der Estrogen-abhängigen irregulären Blutungen verringert. Die Anwendung des Progesteronantagonisten führt also zu einem Schutz des Endometriums und induziert letztlich eine Amenorrhoe. Der schützende Effekt des Estrogens auf den Knochen bleibt dabei voll erhalten.

Es wurde gefunden, daß ein derartiges Arzneimittel überraschenderweise eine stärkere antiproliferative Wirkung als die gemäß WO-A 93/17686 und WO-A 94/18983 hergestellten Arzneimittel aufweist.

Die stärkere antiproliferative Wirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittels beruht auf der stärkeren antiproliferativen Wirkung des Progesteronantagonisten in Abwesenheit eines Estrogens als während einer gleichzeitigen Anwendung eines Progesteronantagonisten mit

einem Estrogen (WO-A 94/18983). Das Risiko eines "unopposed estrogen effect" wird dadurch verringert.

Vorteile des erfindungsgemäßen Arzneimittels liegen darin, daß mit diesem die positiven Effekte des Estrogens auf den Knochen und die Lipide nicht gehemmt und keine Durchbruchblutungen induziert werden. Dies wird unter Vermeidung einer Mehrbelastung des Organismus, wie diese bei einer kombinierten Behandlung der Fall wäre, erreicht.

Es konnte gezeigt werden, daß bei ovariectomierten Cynomolgus-Affen (als Tiermodell für die postmenopausale Frau) die durch Estradiol stimulierte Proliferation des Myometriums bzw. Endometriums durch einen -nach ausschließlicher 28 tägiger Estrogengabe- über einen Zeitraum von 7 Tagen applizierten Progesteronantagonisten wie RU 486 inhibiert wird.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind sowohl für einen präventiven als auch für einen kurativen Einsatz in der Hormonersatz-Therapie (HRT: Hormone Replacement Therapy) geeignet, da durch das Estrogen ein Abbau von Knochenmasse verhindert wird, gleichzeitig das Estrogen protektiv auf das kardiovaskuläre System wirkt und die unerwünschten stimulierenden Effekte auf das Endometrium durch die antiproliferative Wirkung des Progesteronantagonisten verhindert wird.

Diese Arzneimittel sind somit für eine Langzeitanwendung in der HRT besonders gut geeignet.

In dem erfindungsgemäßen Arzneimittel sind die Dosierungseinheiten des Estrogens zur Verabreichung vorzugsweise über einen Zeitraum von 28 bis 112 Tagen vorgesehen.

In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels sind die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von mindestens 4 Tagen und maximal 30 Tagen vorgesehen.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels enthält die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel ist vorzugsweise so ausgebildet, daß die Dosierungseinheiten des Estrogens und die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten gemeinsam in einer solchen Anzahl in dem Arzneimittel vorliegen, daß die Summe aus der Anzahl der täglichen Dosierungseinheiten des Estrogens und der Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten 28 oder 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 beträgt.

Die Einnahme dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels führt also zu einem exakt mehrwöchigen, mindestens aber 4wöchigen Verabreichungszyklus kommt.

Als Beispiele können die folgenden Zusammensetzungen dienen:

28 Tageseinheiten Estrogen + 7 Tageseinheiten Progesteronantagonist, 28 Tageseinheiten Estrogen + 14 Tageseinheiten Progesteronantagonist, 28 Tageseinheiten Estrogen + 21 Tageseinheiten Progesteronantagonist, 56 Tageseinheiten Estrogen + 21 Tageseinheiten Progesteronantagonist etc.

Es sind aber genauso gut bevorzugte Zusammensetzungen des erfindungsgemäßen Arzneimittels möglich, in denen die Anzahl der täglichen Dosierungseinheiten des Estrogens und die Anzahl der Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten nicht jeweils ein Ein- oder Mehrfaches von 7 betragen: entscheidend ist nur, daß die Summe dieser Tageseinheiten durch 7 teilbar ist, d.h. die Einnahme des Arzneimittels zu einem exakt 4 oder mehrwöchigen Verabreichungszyklus führt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt das Estrogen in zur täglichen, oralen Verabreichung bestimmten Dosierungseinheiten vor.

Ebenso kann der Progesteronantagonist in täglichen, oralen Dosierungseinheiten vorliegen.

Sind die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von 7 Tagen vorgesehen, so können diese Dosierungseinheiten vorteilhafterweise in Form einer wöchentlich einmalig zu verabreichenden Dosierungseinheit vorliegen.

In einer solchen wöchentlich einmalig zu verabreichenden Dosierungseinheit sollte der Progesteronantagonist vorzugsweise in einer Formulierung aufbereitet sein, die zu einer verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes führt.

Eine verzögerte Freisetzung des kompetitiven Progesteronantagonisten läßt sich beispielsweise durch Formulierung der oral zu verabreichenden Dosierungseinheit als Matrixtablette oder durch Versehen der oral zu verabreichenden Dosierungseinheit mit einem retardierenden Überzug bewerkstelligen, wie dies dem Fachmann ohne weiteres bekannt ist.

Es kann auch der zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels verwendete kompetitive Progesteronantagonist durch Derivatisierung, beispielsweise durch Veresterung einer freien Hydroxygruppe in einem wirksamen Vorläufer, eine längere Halbwertszeit als diese Vorstufe aufweisen. Dadurch wird ebenfalls eine länger anhaltende Wirkung erreicht. Dieses Prinzip ist beispielsweise in den in der EP-A 0 186 834 beschriebenen Estern des 11 β -[4-N,N-(Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-ons (Onapriston) verwirklicht.

Der estrogene Aspekt der vorliegenden Erfindung ist analog zur herkömmlichen Estrogensersatz-Therapie. Dementsprechend kann jede als Estrogen wirksame Verbindung in den bekannten Dosismengen und nach den für die Estrogensersatz-Therapie bekannten Methoden angewendet werden.

Als Estrogene kommen für die Zwecke der vorliegenden Erfindung alle estrogen wirksamen Verbindungen infrage.

Estrogene, die im Rahmen vorliegender Erfindung verwendet werden können, sind beispielsweise Ethinylestradiol, 17 β -Estradiol sowie dessen Ester wie Estradiol-3-benzoat, Estradiol-17-valerat, -cypionat, -undecylat, -enanthat und/oder andere Estradiolester (US-PS 2,611,773, US-PS 2,990,414, US-PS 2,054,271, US-PS 2,225,419 und US-PS 2,156,599) und konjugierte Estrogene.

Auch Estradiol-, Ethinylestradiol- und Estron-3-sulfamate, beispielsweise Estron-N,N-dimethylsulfamat, Estron-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-tetramethylsulfamat, Estronsulfamat, Estradiol-3-sulfamat, Estradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Estradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-sulfamat, die alle Prodrugs für die entsprechenden 3-Hydroxyverbindungen darstellen (W. Elger et al. in J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, No. 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 und DE 44 29 397 A1), können in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel verwendet werden.

Schließlich kommen auch noch die oral bioverfügbaren Derivate des 17 β - und 17 α -Estradiols mit einem modifizierten D-Ring des Steroidgerüst infrage.

Die Verwendung eines natürlichen Estrogens (auch konjugierte Estrogene) oder ein Prodrug eines natürlichen Estrogens ist erfindungsgemäß bevorzugt.

Der Progesteronantagonist wird für die vorliegende Erfindung vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486)

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-18a-homoestra-4,9-dien-3-on

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-on

17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on

die 19,11 β -überbrückten Steroide aus der EP-A 0 283 428,

die 10 β -H-Steroide aus der EP-A 0 404 283, insbesondere

(Z)-11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -estra-4,9-dien-3-on
(Onapriston)

(Z)-11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on

(Z)-6'-(4-Cyanphenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on

(Z)-9,11 α -Dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on

4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on

4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-on.

Insbesondere bevorzugt sind für die Zwecke vorliegender Erfindung die Progesteron-antagonisten

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486)

(Z)-11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on

4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on

4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-on.

Die Formulierung des Estrogens und des Progesteronantagonisten erfolgt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung vollkommen konventionell, wie es bereits für die Formulierung dieser Verbindungen für deren Einzelanwendung in der Hormonersatz-Therapie für Estrogen, bspw. Cycloprogynova, bzw. in der Tumorthherapie oder für den Schwangerschaftsabbruch für Progesteronantagonisten, bspw. Mifepristone, bekannt ist.

Insbesondere wird auch auf die in den WO-A 93/17686 und WO-A 94/18983 enthaltenen Angaben verwiesen.

Neben der oralen Verabreichung des Estrogens und des Progesteronantagonisten, ist es genauso gut möglich, eine oder beide der Komponenten transdermal, bspw. mit einem Hautpflaster, zu verabreichen, die für die Applikation von Estrogenen bestens bekannt sind (Climara-Patch).

Des weiteren ist die Verabreichung mittels eines intrauterinen Freisetzungssystems möglich, doch ist diese Variante im Rahmen vorliegender Erfindung nicht bevorzugt.

Es ist auch die Verabreichung einer der Komponenten oder auch beider als Depotformulierung möglich.

Schließlich können alle genannten Applikationsarten kombiniert werden. Beispielsweise kann das Estrogen transdermal mit einem Hautpflaster appliziert und der Progesteronantagonist täglich oral oder ein- oder mehrmalig als Depotformulierung verabreicht werden.

Das Estrogen ist pro täglicher Dosierungseinheit erfindungsgemäß in einer Menge von 1 bis 2 mg Estradiol oder einer bioequivalenten Menge eines anderen Estrogens enthalten.

Als bioequivalente Mengen anderer Estrogene für die Zwecke vorliegender Erfindung sind folgende Mengen anzusehen:

Ethinylestradiol 5 - 35 µg

konjugierte Estrogene 0,625 bis 1,25 mg.

Im Falle einer transdermalen Applikation des Estrogens sollte das transdermale Applikationssystem täglich ungefähr 50 µg Estradiol oder eine bioequivalente Menge eines anderen Estrogens freisetzen.

Auch die Applikation des Estrogens mittels einer Vaginalcreme oder Vaginalringes ist möglich. Die täglichen Mengen liegen im Fall von Estradiol um 1,25 mg bzw. 0,2 mg. Hierbei handelt es sich um Orientierungswerte.

Der kompetitive Progesteronantagonist ist in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel in jeder Dosierungseinheit vorzugsweise in einer solchen Menge enthalten, die bei Anwendung über die vorgesehene Zeitspanne zur Ausbildung einer Amenorrhoe ausreichend ist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Arzneimittels ist der kompetitive Progesteronantagonist je täglicher Dosierungseinheit in einer Menge enthalten, die 0,5 mg bis 10 mg bevorzugt 1 mg bis 5 mg RU 486 äquivalent ist.

Die das erfindungsgemäße Arzneimittel enthaltende Packung ist so hergerichtet, daß sie außer den beiden Komponenten Estrogen und Progesteronantagonist in der jeweils beabsichtigten Applikationsform (oral in Form von Pillen, Dragees etc. in einem Blister, was für das Estrogen und/oder den Progesteronantagonisten zutreffen kann, oder das Estrogen als Hautpflaster und der Progesteronantagonist in Form von Pillen, Dragees etc. in einem Blister oder in einer Kapsel als ein einmalig zu verabreichendes Depot) noch Hinweise für die Anwendung des Arzneimittels (Beipackzettel) enthält.

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur Verabreichung über einen Zeitraum von 28 bis 90 Tagen vorgesehen sind.
- 3) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur Verabreichung über einen Zeitraum von 28 bis 30 Tagen vorgesehen sind.
- 4) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur oralen Verabreichung hergerichtet sind.
- 5) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur transdermalen Applikation hergerichtet sind.
- 6) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von mindestens 4 Tagen bis maximal 30 Tagen vorgesehen sind.
- 7) Arzneimittel nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von 7 Tagen vorgesehen sind.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur Verabreichung über einen Zeitraum von 28 bis 30 Tagen vorgesehen sind.
- 9) Arzneimittel nach Anspruch 7, worin die Dosierungseinheiten des Estrogens zur Verabreichung über einen Zeitraum von 60 Tagen vorgesehen sind.
- 10) Arzneimittel nach Anspruch 5, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung über einen Zeitraum von 20 Tagen vorgesehen sind.
- 11) Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheiten des Estrogens und die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten gemeinsam in einer solchen Anzahl in dem Arzneimittel vorliegen,

daß die Summe aus der Anzahl der täglichen Dosierungseinheiten des Estrogens und der Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten 28 oder 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 beträgt.

12) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Progesteronantagonisten zur oralen Verabreichung hergerichtet sind.

13) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Progesteronantagonisten als ein- oder mehrmalig zu verabreichende Depotformulierung vorliegen.

14) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin jede einzelne Dosierungseinheit des Estrogens eine tägliche Dosierungseinheit ist.

15) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin jede einzelne Dosierungseinheit des kompetitiven Progesteronantagonisten eine tägliche Dosierungseinheit ist.

16) Arzneimittel nach Anspruch 7, worin diese Dosierungseinheiten in Form einer wöchentlich einmalig zu verabreichenden Dosierungseinheit vorliegen.

17) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin das Estrogen ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen

Ethinylestradiol, 17 β -Estradiol, Estradiol-3-benzoat, Estradiol-17-valerat, -cypionat, -undecylat, -enanthat, konjugierte Estrogene, Estron-N,N-dimethylsulfamat, Estron-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-tetramethylensulfamat, Estronsulfamat, Estradiol-3-sulfamat, Estradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Estradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-sulfamat.

18) Arzneimittel nach Anspruch 17, worin das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.

19) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin der kompetitive Progesteronantagonist ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 486)

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-18a-homoestra-4,9-dien-3-on

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 α β -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-on

17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on

11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -estra-4,9-dien-3-on
(Onapriston)
(Z)-11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on
(Z)-11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on
(Z)-6'-(4-Cyanphenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-
naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on
(Z)-9,11 α -Dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-
naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on
4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-
furan]-3-on
4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-
furan]-3-on
11 β -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-on.

20) Arzneimittel nach Anspruch 19, worin der kompetitive Progesteronantagonist
11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38
486)
(Z)-11 β -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on
4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-
furan]-3-on
4',5'-Dihydro-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 β -methylspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-
furan]-3-on
11 β -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-on
ist.

21) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin das Estrogen in einer Menge von 1 bis 2 mg
Estradiol oder einer bioequivalenten Menge eines anderen Estrogens je täglicher
Dosierungseinheit enthalten ist.

22) Arzneimittel nach Anspruch 1, worin der kompetitive Progesteronantagonist in einer eine
Amenorrhoe auslösenden Menge enthalten ist.

23) Arzneimittel nach Anspruch 22, worin der kompetitive Progesteronantagonist je täglicher
Dosierungseinheit in einer Menge enthalten ist, die 0,5 mg bis 10 mg RU 486 äquivalent ist.

24) Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 23 zur Verwendung für die
Hormonersatz-Therapie.

25) Packung für die Hormonersatz-Therapie enthaltend einzelne Dosierungseinheiten eines Estrogens und einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten zu dessen getrennter, sequentieller Verabreichung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 26 sowie Angaben zur Applikation der Dosierungseinheiten des Estrogens oder des Antiestrogens mit partial-agonistischer Wirkung und der Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 18983 A (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROA) 1 September 1994 cited in the application see claims -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 1997

Date of mailing of the international search report

01.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9418983 A	01-09-94	US 5468736 A	21-11-95
		AU 680239 B	24-07-97
		AU 6245494 A	14-09-94
		BG 99880 A	29-02-96
		BR 9406667 A	23-01-96
		CA 2157003 A	01-09-94
		CZ 9502048 A	13-03-96
		EP 0686037 A	13-12-95
		FI 953926 A	22-08-95
		HU 72080 A	28-03-96
		JP 8510993 T	19-11-96
		NO 953243 A	17-08-95
		NZ 262657 A	26-05-97
		PL 310660 A	27-12-95
		SK 104995 A	09-04-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00580

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/565

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 18983 A (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROA) 1. September 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1-25

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. August 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01.09.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00580

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9418983 A	01-09-94	US 5468736 A	21-11-95
		AU 680239 B	24-07-97
		AU 6245494 A	14-09-94
		BG 99880 A	29-02-96
		BR 9406667 A	23-01-96
		CA 2157003 A	01-09-94
		CZ 9502048 A	13-03-96
		EP 0686037 A	13-12-95
		FI 953926 A	22-08-95
		HU 72080 A	28-03-96
		JP 8510993 T	19-11-96
		NO 953243 A	17-08-95
		NZ 262657 A	26-05-97
		PL 310660 A	27-12-95
		SK 104995 A	09-04-97

THIS PAGE BLANK (USPTO)